

УДК 617.7-007.681-092-07

© З.Ф.Веселовская, Н.С.Веселовский, Н.Н.Веселовская, 2012.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ – РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНА ЗРЕНИЯ

З.Ф. Веселовская, Н.С. Веселовский*, Н.Н. Веселовская

Киевский городской офтальмологический центр (директор - член-корр. НАМНУ, профессор Веселовская З.Ф.),

**Институт физиологии им. А.А.Богомольца НАНУ, г.Киев.*

FUNDAMENTAL RESEARCH IN OPHTHALMOLOGY – RESULTS AND FUTURE IN THE TREATMENT OF CHRONIC VASCULAR DISEASES OF THE EYE

Z.F. Veselovskaya, N.S. Veselovsky, N.N. Veselovskaya

SUMMARY

Modern progress in neurophysiology is used for the research of mechanism of ischemic damage of retina and the optical nerve and the neuroretinoprotection. It was demonstrated on the level of somatic membrane of ganglion cells, that the medical drugs from the group of calcium channel blockers have the neuroretinoprotective capacities. It was revealed confirmations of the efficacy of such drugs in clinical practice for the treatment of ischemic pathology of the retina and the optic nerve.

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ – РЕЗУЛЬТАТИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ В ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНА ЗОРУ

З.Ф. Веселовська, М.С. Веселовський, Н.М. Веселовська

РЕЗЮМЕ

Сучасні досягнення нейрофізіології застосовані для дослідження механізмів ішемічного ушкодження та нейроретинопротекції сітківки та зорового нерву. Доведено, що вивчення життєдіяльності гангліозних клітин на рівні соматичної мембрани електрофізіологічними методами, дозволили визначити фармакологічні препарати з групи блокаторів кальцієвих каналів, які мають такі властивості. Сумісні дослідження дозволили отримати докази ефективності цієї групи препаратів для лікування нейродегенеративних захворювань сітківки та зорового нерву.

Ключевые слова: нейрофизиологические исследования, нейропротекция, зрительный анализатор, сетчатка, зрительный нерв, ганглиозные клетки, блокаторы кальциевых каналов, соматическая мембрана.

По прогнозу ВОЗ к 2020 г. прогрессивный рост инвалидности по зрению может достигнуть 76 млн. Среди причин слепоты сосудистая патология зрительного анализатора занимает лидирующие позиции, в том числе, глаукома заняла первое место в мире.

Прежде всего это связано с тем, что при нейродегенеративных изменениях сетчатки и зрительного нерва, которые чаще всего развиваются на фоне системной сосудисто-эндокринной патологии, ухудшение зрения приобретает необратимый характер. Доказано, что ведущим звеном в патогенезе их развития, в том числе и при глаукоме, является ишемия. При этом ионизированному Ca^{2+} в регуляции всех внутриклеточных процессов отводят основную роль. Так, при ишемии происходит нарушение кальциевого гомеостаза, повышение внутриклеточной концентрации свободного ионизированного Ca^{2+} за счет его избыточного поступления из внеклеточного пространства, сбой внутриклеточной ферментативной

системы, накопление токсических продуктов метаболизма, повреждение внутриклеточных структур, развитие так называемой «кальциевой смерти».

Целью работы явилось проведение анализа накопленного нами опыта по применению нейрофизиологических методов для изучения проблемы ишемического повреждения и механизмов в нейроретинопротекции в проекте совместных исследований Киевского городского офтальмологического центра, Института физиологии им. А.А.Богомольца и Международного центра молекулярной физиологии НАНУ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработанные нами методики электрофизиологического исследования соматической мембраны на основе Patch Clamp стали применяться в наших совместных исследованиях с 2000 г. Сегодня на клеточном уровне в условиях изолированных ганглиозных клеток и целостной сетчатки исследованы их жизнедеятельность в различных условиях, в том

числе, и в условиях прямой аппликации различными фармакологическими препаратами. Работа с экспериментальными животными (крысы возрастом 4-6 недель) проводилась по правилам, утвержденным в НАН Украины. Использовали разработанный метод фиксации потенциала/тока в конфигурации „целая клетка”. Регистрацию потенциалов действия мембраны ганглиозных клеток проводили с использованием специальных пипетированных электродов, наполненных необходимыми для этого растворами. Потенциал покоя клеток при исследовании поддерживали на уровне -70 mV. Анализ полученных данных проводили с помощью аналого-цифрового преобразователя Digidata 1332, программных пакетов pClamp 8.2 та Clampfit 8.2 („Axon Instruments”, США) и усилителя Axopatch-200B („Axon Instruments”, США).. Исследования внутриклеточного содержания кальция осуществляли по разработанной нами методике. Кальциевые токи изолировали с помощью блокаторов калиевых и натриевых каналов, котолрые добавляли к внешним растворам.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования на изолированных ганглиозных клетках и в условиях целостной сетчатки позволили установить, что ряд фармакологических препаратов, в частности, из группы блокаторов кальциевых каналов (БКК), обладают не только вазоселективными, но и прямыми нейроретинопротекторными свойствами. Последние реализуются на уровне соматической мембраны ганглиозной клетки, блокируя ее высокопороговые кальциевые каналы и, тем самым, препятствуя избыточному поступлению ионов кальция внутрь клетки. Наличие нейроретинопротекторного действия у фармакологических препаратов из группы БКК нами подтверждено и в клинических условиях на основе многофакторного анализа результатов обследования пациентов с хроническими сосудистыми заболеваниями органа зрения, что в свою очередь подтверждает эффективность этих препаратов в их лечении, в том числе и на доклинических и начальных стадиях глаукомы, ДР, СМД. Нами установлено, что нейроретинопротекторные и вазоселективные свойства этих препаратов позволяют поддержать стабильность основных функциональных и морфологических показателей сетчатки и зрительного нерва.

Особую перспективу в разработке новых методов профилактики и лечения патологии зрительного анализатора при хронической сосудистой недостаточности представляет создание функционирующей модели зрительного нерва на основе совместного культивирования или Co-culture. Исследование такого нового объекта позволит в ближайшем будущем изучить его свойства в норме и при различных патологических состояниях для целенаправленного поиска новых подходов к профилактике и лечению нейродегенеративных заболеваний органа зрения, в

том числе глаукомы, на основе прямой нейроретинопротекции.

ВЫВОДЫ

1. Достижения нейрофизиологических исследований последних лет, использованные в фундаментальных исследованиях офтальмологических проблем позволяют не только на глубинном клеточном и мембранном уровне исследовать механизмы развития патологии зрительного анализатора, в частности сосудистой, но и разработать реальные подходы к нейроретинопротекции, т.е. к профилактике слепоты.

2. Доказано наличие у фармакологических препаратов из группы БКК нейроретинопротекторных свойств и их клиническая эффективность в лечении ряда нейродегенеративных заболеваний сетчатки и зрительного нерва.

3. Созданная нами на основе совместного культивирования «живая» модель зрительного нерва позволит разрешить целый ряд проблемных вопросов, касающихся его функционирования, патологии, профилактики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков В.В. Глаукома открытоугольная /В.В. Волков. К.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 352 с.
2. Веселовская З.Ф. Современные аспекты нейроретинопротекции в лечении хронической сосудистой патологии зрительного анализатора / З.Ф. Веселовская, Н.Н. Веселовская // Пробл. еколог. та мед. ген. і клін. імун.: Сб. науч. тр.- Луганск., 2011.- Вып. 4 (106).- С. 80-86.
3. Веселовская З.Ф. Сравнительная эффективность норваска и амлодипина по результатам динамичных изменений объективных показателей функционального состояния макулярной зоны сетчатки у больных с открытоугольной глаукомой и непролиферативной диабетической ретинопатией без диабетического макулярного отека /З.Ф. Веселовская, Н.Н. Веселовская // Акт. пит. глаук. і нейроофтальм.: Наук. вісн. нац. мед. універ. ім. О.О.Богомольця.-К., 2008, -№ 20 (спец. вип.)- С. 41-44
4. Веселовська Н.Н. Механізми електричної активності ізолюваних гангліозних кліток сітчатки крис/ Н.Н. Веселовська, М.С., Веселовський // Арх. клин. і експерим. мед.- 2001., том 10. -№ 2. - С. 134-135
5. Електрична активність гангліозних кліток сітчатки глаза крысы /Колодин Ю.А., Веселовский Н.С., Веселовская Н.Н. и др. // Нейрофизиология.- 2007.- вип..39 (№ 4/5).- С.382-384
6. Пляхин И.В. Биохимические основы пролонгируемой клеточной смерти // Биохимия на рубеже XXI века.: Межрегион. сб. научн. тр. – Рязань., 2000.– С.173–177.
7. Страхов В.В. /Клинические аспекті глаукомы

/ В.В. Страхов, В.В. Алексеев, А.В. Ермакова // Клиническая офтальмология – 2008. – т. 9 (№ 4). – С. 121 – 123.

8. Intrinsic physiological properties of cat retinal ganglion cells / B.J. O'Brien, T. Isayama, R. Richardson et al // J. Physiol. - 2002. - Vol. 538 P. 787-802

9. Reduction of excitotoxicity and associated leukocyte recruitment by a broad-spectrum matrix metalloproteinase inhibitor / S.J. Campbell, M. Finlay, J.M. Clements et al. // J Neurochem. – 2004. – Vol. 89. – P. 1378-1386.

10. Cheung W. Neuroprotection in glaucoma: drug-based approaches / W. Cheung, L. Guo, M.F. Cordeiro // Optom Vis Sci. - 2008. - Vol. 85 – P. 406-416

11. Ion conductances related to shaping the repetitive firing in rat retinal ganglion cells / Y.O. Kolodin, N.N. Veselovskaya, N.S. Veselovsky N.S. // Acta Physiologica. – 2007. - Vol. 191 (Suppl. 658) - P. 1-5.

12. Lipton S.A. Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: memantine and beyond // Nat Rev. – 2006. – Vol. 5. – P. 161-170.

13. Age-dependent changes in the regulation mechanisms for intracellular calcium ions in ganglion cells of the mouse retina / M. Mann, W. Haq, T. Zabel et al. // Eur. J. Neurosci. – 2005. - Vol. 22 P. 2735-2743.

14. Retinal ganglion cell death in glaucoma: the how, the why and the maybe / R. W. Nickels, C. O'Brien, Z. But et al. // J. Glaucoma. – 1996. – No. 5. – P. 345-356.

15. Piltz J.R. The effect of nimodipine, a centrally active calcium antagonist, on visual function and muscular blood flow in patients with normal-tension glaucoma and control subjects / J.R. Piltz, S. Bose, D. Lanchoney // J. Glaucoma. - 1998. - Vol. 7. - P. 336-342.

16. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease / B. Reisberg, R. Doody, A. Stoffler, F. Schmitt et al. // N Engl J Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 1333-1341.